

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.20.009

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231008.1015.008\(2023-10-09\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231008.1015.008(2023-10-09))

尤瑞克林联合丁苯酞治疗老老年急性脑梗死的临床疗效研究*

马丽苹¹, 矫树生², 王晓鹏^{3△}

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第 980 医院干部病房二科, 石家庄 050000; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第 980 医院神经内科, 石家庄 050000; 3. 河北医科大学第二附属医院神经内科, 石家庄 050000)

[摘要] **目的** 观察尤瑞克林联合丁苯酞治疗老老年急性脑梗死患者的临床疗效及用药安全性。**方法** 将中国人民解放军联勤保障部队第 980 医院神经内科及干部病房 2021 年 6 月至 2023 年 1 月收治的 105 例老老年急性脑梗死患者按随机数字表法分为对照组、观察 1 组(尤瑞克林组)、观察 2 组(尤瑞克林+丁苯酞组), 每组各 35 例。3 组患者均给予基础治疗, 观察 1 组在常规治疗基础上给予尤瑞克林治疗, 观察 2 组在常规治疗基础上给予尤瑞克林联合丁苯酞治疗。观察 3 组患者治疗的总有效率, 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、简易精神状态检查量表(MMSE)评分、Barthel 指数、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平、C 反应蛋白(CRP)水平、红细胞比容及不良反应发生率。比较 3 组患者治疗后的临床疗效及老老年患者用药的安全性。**结果** 与对照组相比, 观察 1 组、观察 2 组治疗后总有效率明显提高; NIHSS 评分、MMSE 评分、Barthel 指数明显改善; CRP、NSE、红细胞比容均有明显降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察 2 组与观察 1 组相比较, 各项指标均有明显提升, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 且不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 尤瑞克林联合丁苯酞治疗老老年急性脑梗死, 可有效改善临床症状, 提高临床治疗效果, 安全性好。**[关键词]** 尤瑞克林; 丁苯酞; 老老年; 急性脑梗死; 安全性**[中图分类号]** R743.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)20-3088-05**A comprehensive study on the clinical efficacy and safety of urinary kallidinogenase combined with butylphthalide in the treatment of acute cerebral infarction in the elderly***MA Liping¹, JIAO Shusheng², WANG Xiaopeng^{3△}

(1. Department 2, Cadre Ward, 980th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army of China, Shijiazhuang, Hebei 050000, China; 2. Department of Neurology, 980th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army of China, Shijiazhuang, Hebei 050000, China; 3. Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the clinical efficacy and safety of urinary kallidinogenase combined with butylphthalide in the treatment of very elderly patients with acute cerebral infarction. **Methods** A total of 105 elderly patients with acute cerebral infarction admitted to the Department of Neurology and Cadre Ward of the 980th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army from June 2021 to January 2023 were randomly divided into control group, observation group 1 (urinary kallidinogenase group), and observation group 2 (urinary kallidinogenase + butylphthalide group), with 35 cases in each group. The three groups were given basic treatment. The observation group 1 received was treated with urinary kallidinogenase on the basis of routine treatment, and the observation group 2 was treated with urinary kallidinogenase combined with butylphthalide on the basis of routine treatment. The total effective rate of treatment, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, Mini-mental State Examination (MMSE) score, Barthel index, neuron-specific enolase (NSE), C-reactive protein (CRP), hematocrit and incidence of adverse reactions were observed in the three groups. The clinical efficacy of the three groups after treatment and

* 基金项目: 河北省重点科技研究计划项目(20180915)。 作者简介: 马丽苹(1977-), 主任医师, 硕士, 主要从事老老年神经病学研究。

△ 通信作者, E-mail: 1315137346qq.com。

the safety of medication in elderly patients were compared. **Results** Compared with the control group, the total effective rate of the observation group 1 and the observation of group 2 was significantly improved after treatment. NIHSS score, MMSE score and Barthel index were significantly improved. CRP, NSE and hemato-crit were significantly decreased. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the observation group 1, the indexes of the observation group 2 were significantly improved, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions ($P > 0.05$). **Conclusion** Urinary kallidinogenase combined with butylphthalide in the treatment of elderly patients with acute cerebral infarction can effectively improve clinical symptoms, improve the clinical treatment effect, and has good safety.

[Key words] eureka; butylphthalide; elderly people; acute cerebral infarction; security

急性脑梗死是神经科的常见疾病,多为血栓形成、大动脉粥样硬化、小动脉变性坏死等因素导致脑部血流供应突然中断引起的脑组织缺血性坏死,严重影响患者神经功能、运动功能等,甚至危及生命^[1-2]。世界卫生组织(WHO)将年龄在 75 岁以上的老人定义为老老年^[3]。急性脑梗死在老老年人群中发病率高,致残率、致死率高,严重影响患者的生活质量,增加家庭和社会负担。及时有效的治疗能提高患者的生活质量,改善预后。目前对于脑保护剂尤瑞克林和丁苯酞在老老年患者中的应用疗效及安全性的报道较少。本研究比较尤瑞克林联合丁苯酞在老老年急性脑梗死患者治疗中的效果,并比较其在老老年人群中不良反应发生率,评估用药的安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取中国人民解放军联勤保障部队第 980 医院神经内科及干部病房 2021 年 1 月至 2022 年 6 月收治的 105 例年龄在 75 岁以上的老老年急性脑梗死患者,其中男 63 例,女 42 例,年龄 78~98 岁,平均(87.0±8.2)岁,按随机数字表法分为对照组、观察 1 组(尤瑞克林组)、观察 2 组(尤瑞克林+丁苯酞组),每组各 35 例。用药距发病时间 3.5~36.0 h,平均

(16.0±4.8)h。3 组患者性别、年龄、用药距发病时间、梗死位置、合并症等资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究由中国人民解放军联勤保障部队第 980 医院伦理委员会审核通过(2023-KY-62)且患者均签署知情同意书。

入组患者均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》中急性脑梗死的诊断标准^[4]。(1)经 MRI 或 CT 检查确诊,且未发现颅内出血,发病至入院时间不超过 48 h;(2)排除大面积脑梗死者;(3)排除合并严重高血压、严重凝血功能障碍者;(4)排除严重肝、肾功能不全者;(5)排除恶性肿瘤患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

对照组给予抗血小板聚集、改善脑部血液循环等基础治疗。观察 1 组在对照组基础上给予尤瑞克林(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字 H20052065)0.15 具有类多肽骨架的脱氧核糖核酸类似物(PNA)溶于 100 mL 0.9%氯化钠注射液静脉滴注,每天 1 次。观察 2 组在观察 1 组基础上联合丁苯酞氯化钠注射液(石药集团恩必普药业有限公司,国药准字 H20100041)25 mg 静脉滴注,每天 2 次。3 组患者治疗时长均为 14 d。

表 1 3 组患者一般情况比较

组别	n	男/女(n/n)	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	发病时间($\bar{x} \pm s$, h)	梗死位置(n)			合并症(n)		
					基底节	小脑	脑干	高血压	糖尿病	高脂血症
对照组	35	22/13	86.0±8.8	17.0±4.3	18	8	9	17	12	10
观察 1 组	35	21/14	87.0±9.2	16.0±5.7	16	9	10	18	10	12
观察 2 组	35	23/12	86.0±9.5	17.0±4.9	18	10	7	16	12	9

1.2.2 观察指标

观察 3 组患者治疗后第 14 天的总有效率,治疗前及治疗后第 14 天美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、简易精神状态检查量表(MMSE)评分、Barthel 指数、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、C 反应蛋白(CRP)、红细胞比容等指标。并观察 3 组患者用药后不良反应的发生情况。临床疗效评价:患者治

疗后 NIHSS 评分改善幅度在 90%及以上为基本痊愈;改善幅度 45%~<90%为显著进步;改善幅度 18%~<45%为进步;改善幅度不足 18%为无效。总有效=基本痊愈+显著进步+进步^[5]。

1.3 统计学处理

使用 SPSS22.0 软件对数据进行统计学分析,等级资料采用非参数秩和检验;计数资料以例数或百分

3 讨 论

脑梗死是老年人的常见病、多发病,是指因各种原因造成的脑供血不足而引发的脑组织缺氧、缺血性坏死疾病^[6]。据临床报道^[7],急性缺血性脑卒中在全部卒中的占比为 60%~80%,且近年来该病患病率呈逐年上升趋势。急性脑梗死多见于老年人,与家族史、生活习惯及慢性病史存在相关性,是当前临床高度关注的脑血管疾病^[8]。该病临床危害巨大,以神经功能缺损为主要特征,也是发病后急需改善的方面^[9-10]。高龄患者由于年龄、治疗窗的限制及基础疾病间的治疗矛盾,常常不能采取溶栓、取栓治疗;即使接受溶栓治疗,部分患者仍难以获得满意疗效^[11]。抗血小板聚集、中药活血化瘀治疗是老年急性脑梗死患者常用的治疗方法^[12]。脑梗死的缺血缺氧会对脑部神经组织造成损伤,出现脑部神经功能障碍,引起认知功能异常、偏瘫及肢体活动障碍,常规治疗预后往往不够理想^[13]。临床上通过将缺血半暗带的受损神经元进行有效修复,使缺血区恢复正常血流、改善供血供氧以达到修复神经功能、改善预后的目的^[14-16]。有研究^[17]探讨了尤瑞克林联合丁苯酞治疗急性脑梗死的临床疗效,但对两类药物的研究不够深入。基于此,本研究在老老年急性脑梗死患者常规治疗基础上联合应用脑保护剂丁苯酞、尤瑞克林,观察治疗的总有效率、神经系统功能改善、血清学变化及不良反应发生率。

尤瑞克林是我国研发的一种新型药物,在缺血性脑卒中的诊疗指南中,尤瑞克林被推荐用于脑梗死急性期治疗,且得到了广泛应用^[18]。尤瑞克林是从人体尿液中提取的一种蛋白水解酶,它能将激肽原酶转化为激肽和血管舒张素。有研究显示,尤瑞克林对离体动脉具有舒张作用,能抑制血小板聚集,增强红细胞变形能力;同时还能促进一氧化氮的释放,增强血管生长因子表达,保护内皮细胞^[19-21]。尤瑞克林还能选择性扩张缺血区域微动脉,促进微血管新生及侧支循环形成,发挥抑制炎症反应、提升血管储备的作用,对急性脑梗死的治疗具有积极意义^[22-24]。丁苯酞注射液为神经保护剂类药物^[25],是近年急性脑梗死的常用药物。它能有效改善脑细胞代谢,改善梗死区血流量及微循环,改善线粒体膜流动性、增强线粒体活性,阻止自由基产生,降低 C 反应蛋白水平,保护缺血性神经元^[26-27]。陈晓莉等^[28]的动物实验表明,丁苯酞可以通过抑制坏死细胞的凋亡从而减轻脑缺血再灌注损伤。

可能因为尤瑞克林与丁苯酞作用靶点不同,尤瑞克林作用在侧支循环上,丁苯酞作用在微循环上,相较于单独应用尤瑞克林,两者联合应用能够更有效优化缺血区灌注,促进脑梗死病灶面积缩小,加快神经功能恢复^[29]。本研究通过将上述两药联合应用,以实

现治疗疗效最大化,以期能显著改善大脑缺血缺氧程度,减轻神经功能损伤,减轻偏瘫等症状,促进病情康复,治疗价值较高^[30]。

本研究显示,与对照组相比,观察 1 组、观察 2 组治疗后总有效率明显提高;观察 2 组总有效率达 91.4%,与钟迪等^[31]研究中提到的尤瑞克林联合丁苯酞治疗急性脑梗死患者具有确切疗效,总有效率一般超过 90%相符。与对照组相比,观察组 NIHSS 评分、MMSE 评分、Barthel 指数明显改善;CRP、NSE、红细胞比容均有明显降低。且在老老年人群中不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$),提示丁苯酞及尤瑞克林在老老年患者用药过程中安全性高。对于老老年急性脑梗死患者,丁苯酞联合尤瑞克林联合治疗疗效明显优于常规抗血小板聚集、活血化瘀治疗及常规治疗+单纯尤瑞克林治疗。

本研究着重对老老年脑梗死患者尤瑞克林联合丁苯酞治疗疗效及用药安全性的综合分析。结果提示此方案可明显改善患者神经功能缺损、提高自主生活能力。随着我国人口老龄化进程的加速,对老老年人群用药有重要的临床指导价值。

参考文献

- [1] ELARJANI T, CHEN S, CAJIGAS I, et al. Pituitary apoplexy and cerebral infarction: case report and literature review[J]. *World Neurosurg*, 2020, 141: 73-80.
- [2] 尹丽鹤. 丁苯酞联合阿托伐他汀钙片治疗脑梗死的疗效及对患者侧支循环建立的影响[J]. *海军医学杂志*, 2020, 41(2): 172-175.
- [3] 张媛, 刘佳梅, 史琳影, 等. 老老年重症心力衰竭患者死亡情况及其预测因素[J]. *中国心血管病研究*, 2022, 20(7): 620-625.
- [4] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [5] 戴钰, 齐胤良, 戴元昶, 等. 高压氧疗法联合丁苯酞氯化钠注射液治疗急性期脑梗死的效果分析[J]. *当代医药论丛*, 2019, 17(13): 81-82.
- [6] 欧阳欣, 胡巧霞, 高大鹏, 等. 丁苯酞注射液对急性脑梗死合并颅内动脉狭窄患者颅内动脉血流动力学、氧化应激及血清 Hcy 和 CysC 水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(12): 2485-2487.
- [7] WAHLGREN N, MOREIRA T, MICHEL P, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: consensus statement by ESO-Karolins-

- ka Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN [J]. *Int J Stroke*, 2016, 11(1):134-147.
- [8] 张东生. 奥扎格雷联合丁苯酞注射液用于急性脑梗死患者治疗的临床研究[J]. *基层医学论坛*, 2019, 23(23):3299-3301.
- [9] ANTTILA J E, PÖYHÖNEN S, AIRAVAARA M. Secondary pathology of the thalamus after focal cortical stroke in rats is not associated with thermal or mechanical hypersensitivity and is not alleviated by intra-thalamic post-stroke delivery of recombinant CDNF or MANF[J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(4):425-438.
- [10] 杨杰. 早期联合应用氯吡格雷与丁苯酞注射液治疗脑梗死对炎症因子及神经功能的影响[J]. *当代临床医刊*, 2019, 35(4):370-371.
- [11] 龚立, 费智敏, 王明哲, 等. 活血化瘀类中药对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓疗效的影响[J]. *中国脑血管病杂志*, 2019, 16(12):653-657.
- [12] 陈霞, 周光宁. 注射用尤瑞克林联合丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(6):50-51.
- [13] 管欣, 张瑶, 李洪超, 等. 注射用尤瑞克林与丁苯酞氯化钠注射液治疗轻-中度急性缺血性脑卒中的成本效用分析[J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(6):715-720.
- [14] 于沛东. 尤瑞克林联合丁苯酞注射液治疗脑梗死的应用与疗效研究[J]. *中国保健营养*, 2019, 29(9):281.
- [15] 安建华. 注射用尤瑞克林联合丁苯酞软胶囊对急性缺血性脑卒中患者神经功能及生活质量的影响[J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(2):201-202.
- [16] LIU X J, YANG G S, LIN H L, et al. Effect of mild hypothermia combined with dl-3d-butyphthalide on prognosis in patients with acute middle cerebral artery occlusion beyond thrombolysis time[J]. *Chinese J Stroke*, 2018, 13(5):463-468.
- [17] LI X, LI F, LING L, et al. Intranasal administration of nerve growth factor promotes angiogenesis via activation of P13K/Akt signaling following cerebral infarction in rats[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(11):3481-3492.
- [18] 杨俊山. 尤瑞克林治疗急性脑梗死的药理分析及对神经功能的影响[J]. *中国现代药物应用*, 2020, 14(24):145-147.
- [19] 亢旭峰. 尤瑞克林治疗急性脑梗死的效果分析[J]. *当代医药论丛*, 2020, 18(6):143-144.
- [20] 于晓云, 安文峰. 尤瑞克林治疗脑梗死研究进展[J]. *首都食品与医药*, 2020, 27(3):6.
- [21] 孙洲, 向栩莹, 晏桂林, 等. 尤瑞克林对大鼠缺血-再灌注后缓激肽受体 B1 和 B2 表达的影响[J]. *中国脑血管病杂志*, 2019, 16(12):653-657.
- [22] WANG X F, LI G, FU Q F, et al. Effect of butylphthalide injection on volume of acute massive cerebral infarction and the matrix metalloproteinase-9[J]. *Chinese J Stroke*, 2018, 13(1):54-57.
- [23] 王洁, 于蕾, 郭淮莲, 等. 动脉硬化斑块内新生血管的超声造影评价及其与脑梗死患者病情严重程度及预后的关系[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 24(8):676-680.
- [24] 陈荣华, 曹洁, 宣井岗, 等. 急性前循环大血管闭塞血管内治疗效果及影响因素分析[J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 17(8):784-789.
- [25] 王琴, 孔伟丽, 吕康, 等. 甘露醇注射液联合丁苯酞注射液对急性脑梗死患者治疗效果、氧化应激反应的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2021, 33(7):96-99, 104.
- [26] 黄运强, 杨桂平, 杨少明, 等. 尤瑞克林联合丁苯酞治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. *广西医科大学学报*, 2019, 36(8):1370-1373.
- [27] 刘满彩. 尤瑞克林与丁苯酞治疗急性脑梗死的疗效对比[J]. *赣南医学院学报*, 2019, 39(2):147-149.
- [28] 陈晓莉, 陈瑞利, 郭晓敏, 等. 丁苯酞对小鼠脑缺血再灌注损伤细胞坏死性凋亡的影响[J]. *中华行为医学与脑科杂志*, 2019, 28(2):122.
- [29] 甄诚, 曹宾, 刘明, 等. 丁苯酞和尤瑞克林联合治疗老年脑梗死进展期患者疗效及对患者凝血功能和神经功能缺损的影响[J]. *实用医院临床杂志*, 2020, 31(13):116-119.
- [30] 原铭旋, 刘董. 尤瑞克林治疗症状性颅内动脉严重狭窄性缺血性卒中的有效性和安全性[J]. *世界复合医学*, 2022, 8(1):157-160.
- [31] 钟迪, 张舒婷, 吴波, 等. 《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》解读[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2019, 19(11):897-901.

(收稿日期:2023-01-18 修回日期:2023-07-11)

(编辑:石芸)